

Ovlivňuje dialyzační léčba přežívání nemocných podstupujících autologní transplantaci periferních kmenových buněk z důvodu AL amyloidózy?

Leung N, Kumar SK, Glavey SV, et al.

The impact of dialysis on the survival of patients with immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation. Nephrol Dial Transplant 2016;31:1284–1289.

Amyloidóza s ukládáním lehkých řetězců imunoglobulinů (AL amyloidóza) je systémové onemocnění s velmi nepříznivou prognózou. Patří mezi plazmadyskrázická onemocnění, přičemž asi v 10 % případů může mít plazmatický klon buněk ve dřeni maligní charakter (mnohočetný myelom). Chybné prostorové uspořádání lehkých řetězců, které zvyšuje jejich agregabilitu a tím formování do nerozpustných amyloidových fibril, může být navíc umocněno jejich zvýšenou produkcí v kostní dřeni. Amyloidové fibrily se ukládají extracelulárně prakticky v kterémkoli orgánu a mohou vést k selhání jeho funkce. Pokud se onemocnění adekvátně neléčí, odhaduje se medián celkového přežití (OS) na méně než 13 měsíců od stanovení diagnózy (Kyle, 1997). Standardní léčba v minulosti zahrnovala vysokodávkovaný dexamethason či kombinaci melfalan + dexamethason. Tato léčba zvýšila pravděpodobnost navození hematologické odpovědi (hematologic response, HR) a vedla k prodloužení celkového přežití (overall survival, OS) na 18 měsíců. Zavedení vysokodávkované chemoterapie (high-dose melphalan) s autologní transplantací periferních kmenových buněk (ASCT) výrazným způsobem zlepšilo jak odpověď na léčbu (až 40 % kompletních HR), tak prodloužilo OS nemocných na 4,6 roku, resp. 6,3 roku (Skinner, 2004; Cibeira, 2011). Pokud se po ASCT navodí kompletní HR, pak se přežívání může ještě prodloužit (na skoro 10 let). Tato léčba ale nemůže být použita u všech pacientů s AL amyloidózou, protože pak je zatížena velmi vysokou peritransplantační mortalitou (TRM; mortalita 100 dní po ASCT). Ta v počátcích zavedení této léčby do praxe u neselektovaných nemocných dosahovala až 40 %. Jedince starší 70 let (v našem centru nad 65 let) a s více než třemi postiženými orgány standardně k ASCT neindikujeme právě z důvodu vysoké TRM. Velmi riziková jsou také jedinci se srdečním postižením, ti se stadiem III dle klasifikace Mayo Clinic jsou

kontraindikováni k provedení ASCT. Pokud se dodržují výše zmíněná kritéria, TRM významně klesá a v současné době dosahuje maximálně 6–7 % ve většině velkých center. Kromě jedinců se srdečním postižením přibývá i těch s renálním postižením. Akutní renální selhání vyžadující dialyzační léčbu během ASCT mortalitu jedinců také významně zvyšuje.

V komentované studii autoři z Mayo Clinic hodnotili OS nemocných podstupujících ASCT pro AL amyloidózu v závislosti na čase, kdy byla zahájena dialyzační léčba. Medián sledování všech nemocných byl 52 měsíců. Data byla získávána retrospektivně z databáze pacientů a z elektronické dokumentace. Mezi roky 1996–2010 podstoupilo ASCT v tomto zařízení celkem 428 jedinců s biopsicky ověřenou AL amyloidózou (z různých orgánů), přičemž 408 jich bylo zařazeno do výsledného hodnocení. Podmínky provádění ASCT (zejména „conditioning“) se během let mírně měnily v závislosti na doporučeních dostupných v té době. Proto nemocní, kteří podstoupili jiný režim přípravy před ASCT (například použití celotělového ozáření 12 Gy), byli z hodnocení vyřazeni (17 nemocných), aby byla zajištěna „homogennost“ souboru. „Conditioning“ byl tedy u všech hodnocených nemocných proveden pouze melfalanem podávaným v dávce 100–200 mg/m² v závislosti na věku a na komorbiditách (redukce u pacientů s CKD). Glomerulární filtrace byla odhadována podle vzorce CKD-EPI; ASCT jako první linie léčby byla použita celkem u 62,7 % jedinců, ostatní byli již „předléceni“ jinou léčbou (většinou vysokodávkovaným dexamethasonem anebo kombinací alkylačního cytostatika a dexamethasonu). Jen 4,7 % jedinců dostalo před ASCT imunomodulační léčbu (thalidomid nebo lenalidomid) a jen 0,7 % léčbu na bázi bortezomibu.

Celkem 72 nemocných ve sledovaném souboru (17,6 %) potřebovalo dialýzu. Podle času, kdy zahájili dialyzační

léčbu s ohledem na provedenou ASCT, byli rozděleni do tří skupin a byli srovnáváni s pacienty, kteří dialýzu během ASCT nepotřebovali (skupina I): nemocní, kteří zahájili dialýzu více než 30 dní před ASCT, byli zařazeni do skupiny II (8 jedinců); nemocní, kteří zahájili dialýzu přibližně za 30 dní po ASCT, byli označeni jako skupina III (36 jedinců), a pacienti, u nichž byla dialýza zahájena za dobu delší než jeden měsíc od provedení ASCT, tvořili skupinu IV (28 jedinců). Mezi skupinami nebyl významný rozdíl ve věku či v pohlaví. Medián OS všech pacientů od provedení ASCT byl 97,9 měsíce; zatímco ve skupině I a II nebylo OS ještě dosaženo, ve skupině III činil OS jen 7,0 měsíců ($p < 0,001$, relativní riziko [RR] 2,57 v porovnání se skupinou I) a ve skupině IV byl 48,5 měsíce ($p = 0,004$, RR 2,02 v porovnání se skupinou I). Podobných výsledků bylo dosaženo i tehdy, když byli vyloučeni nemocní s významným srdečním postižením. Obdobný trend byl zjištěn u skupiny dialyzovaných nemocných i tehdy, pokud se sledoval jejich OS od zahájení dialyzační léčby: u skupiny II nebylo dosaženo, u skupiny III představovala tato hodnota 6,5 měsíce a 14,9 měsíce u skupiny IV ($p = 0,046$). Určité obnovení renální funkce s možností odpojení od dialýzy bylo pozorováno u 11 nemocných (15,3 %), všichni byli ze skupiny III. Sedm dalších nemocných podstoupilo následnou transplantaci ledviny (dva ze skupiny II, tři ze skupiny III a dva ze skupiny IV). Nezávislost na dialýze vý-

znamným způsobem zlepšila přežívání těchto nemocných; celkové přežívání všech nemocných vyžadujících dialýzu (ať již dočasně, či trvale) bylo 48,2 měsíce, zatímco ti, co zůstali na dialýze závislí, přežívali jen 30 měsíců.

Peritransplantační mortalita v celém souboru byla 9,8 %, přičemž nejvyšší TRM byla ve skupině III, a to 44,4 % (6× vyšší mortalita než v druhé nejhorší skupině IV, $p < 0,001$). Nejčastějšími příčinami TRM byly: srdeční selhání (či arytmie), sepsy a krvavé příhody.

V univariantské analýze rizikových faktorů pro OS byla zaznamenána řada parametrů ukazatelů negativně ovlivňujících přežívání nemocných (troponiny, NT-proBNP atd.). V multivariantské analýze rizikových faktorů predikujících potřebu zahájení dialýzy po ASCT anebo TRM vyšly jako signifikantní hypoalbuminémie $< 25 \text{ g/l}$ ($p < 0,001$) a odhadovaná glomerulární filtrace $< 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($p < 0,001$). Pokud je přítomen jen jeden z těchto faktorů, pak je riziko potřeby dialýzy zvýšeno o 10,0 %, resp. o 9,4 % pro případ TRM; pokud jsou přítomny oba rizikové faktory, pak je riziko 43,8 % pro nutnost zahájení dialýzy a 28,1 % pro TRM (obě rizika s hodnotou významnosti $p < 0,001$).

Závěrem tedy autoři konstatovali, že jednoznačně nejvyšší TRM je u nemocných, kteří musejí zahájit dialýzu v období ± 30 dní po ASCT, v porovnání s těmi, kteří již dialyzováni byli před ASCT anebo k ní dospěli později.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Autologní transplantace periferních kmenových buněk se stala nedílnou součástí kauzální terapie nemocných s AL amyloidózou. Poté, co se jasně vymezila pravidla pro indikování nemocných (věk, počet postižených orgánů, bez manifestního srdečního postižení), se peritransplantační mortalita významně snížila a v současné době nepřekračuje ve většině zkušených center 7 %. Po zavedení nových léků do terapeutických režimů AL amyloidózy (bortezomib, thalidomid, lenalidomid) byl v řadě zemí trend ASCT spíše utlumovat, v poslední době se ale zdá, že tato kauzální léčba, která může vést ke kompletnímu vyléčení nemocných, zažívá určitou renesanci. Poté, co se k ASCT neindikují nemocní se srdečním postižením stadia III dle klasifikace Mayo Clinic (N-terminal pro b-type natriuretic peptide, NT-proBNP $\geq 332 \text{ ng/l}$ a současně troponin T $\geq 0,035 \text{ } \mu\text{g/l}$), zůstávají určitým problémem nemocní, kteří mají renální postižení, a to jak ti s nefrotickým syndromem, tak ti se sníženou glomerulární filtrací. Jejich mortalita v souborech nemocných podstupujících ASCT bývá totiž zvýšená a celková odpověď na léčbu, a také OS, velmi závisí na tom, zda se dosáhne nejenom HR, ale zejména odpovědi renální (Leung, 2007). Pacienti, u kterých se rozvine během ASCT akutní renální selhání, mají až 80% mortalitu bez ohledu na základní diagnózu; nemocní s AL amyloidózou pak mají toto riziko zvýšené ještě osmkrát.

Jak jsou na tom ale nemocní, kteří již před ASCT podstupují pravidelné dialyzační léčení, zatím mnoho dat nevypovídalo, jelikož takovýchto nemocných je velmi málo. Komentovaná studie ukázala, že tito nemocní přežívají stejně jako nemocní, kteří nikdy během ASCT dialýzu nepotřebovali. Dokonce se zjistilo, že z krátkodobého pohledu (týdnů až několika málo měsíců po ASCT) bylo lepší přežívání ve skupině I, ale v horizontu několika let dosahovala nejlepšího OS právě skupina II (tedy nemocní dialyzovaní již před ASCT). Proč tomu tak je, není z dat zcela jasné, spekulovat můžeme o tom, že těmto nemocným byly při vstupu do studie podány nižší dávky melfalanu, a měli tedy menší riziko infekčních komplikací, nebo že díky pravidelnému sledování a vyšetřování na dialýze se případné komplikace odhalily včas a nemocní je lépe zvládli. Případné provedení transplantace ledviny či obnova renální funkce zde roli hrát nemůže, jelikož obojího bylo více ve skupinách III a IV, tedy v těch s nejvyšší mortalitou. To, že dialyzační léčbu bylo možné ukončit jen u nemocných ze skupiny III (11 nemocných, 15,3 %), svědčí pro to, že u nich šlo velmi pravděpodobně o složku akutního poškození ledvin (akutní tubulární nekróza, toxicita ATB či analgetik), a ne o poškození základním onemocněním.

Zajímavé je také to, že nemocní ze skupiny II měli nejvyšší hodnoty natriuretického peptidu NT-proBNP a troponinu T

v porovnání s ostatními skupinami, a přesto měli nejlepší OS. To do značné míry vysvětluje známý fakt, že zvýšení obou markerů u nich nebylo způsobeno větším kardiálním postižením, ale renálním selháním, kdy se oba markery v těle kumulují.

Velmi důležitým momentem zůstává identifikace rizikových faktorů pro OS i TRM, a to hypoalbuminémie $< 25 \text{ g/l}$ a odhadovaná glomerulární filtrace (eGF) $< 40 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Pacienti s těmito rizikovými faktory (zejména, pokud mají oba současně) by k ASCT indikováni být neměli a léčba by se měla odložit. Tyto závěry do určité míry korespondují s novým stagingovým systémem renálního postižení a renální prognózy, který vytvořilo pracoviště v italské Pavii (Palladini, 2014). Stádium III renálního postižení zde je klasifikováno jako proteinurie $> 5 \text{ g/den}$ (většinou doprovázená hypoalbuminémií) a eGF $< 50 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Ukazuje se tedy, že ASCT není vhodnou metodou léčby AL amyloidózy nejen u nemocných s manifestním srdečním postižením, ale ani u nemocných s renálním postižením a s přítomností rizikových faktorů (viz výše). U těchto nemocných by v léčbě měla být dána přednost konvenčním režimům terapie (melfalan + dexamethason) anebo novějším kombinacím (bortezomib + melfalan/cyklofosfamid + dexamethason nebo lenalidomid + dexamethason). Jiná situace je u pacientů, kteří již jsou dialyzováni. Zde se zdá být provedení ASCT (za předpokladu, že nemají manifestní srdeční postižení) vhodnou a vcelku i bezpečnou metodou léčby. Načasování ASCT i s ohledem na provedení případné transplantace ledviny (TxL) je dalším

problematickým bodem. Leung a kol. ve svém sdělení na amyloidovém sympoziu 2010 (Amyloid 2010;17[Suppl1]:168) nicméně ukázal, že hodnota OS pacientů i renálních štěpů se nelišila v závislosti na souslednosti, v jaké byly procedury provedeny (ASCT následovaná TxL nebo TxL předcházející po ASCT a nebo TxL následující po kompletní HR navozené nemyeloablativní terapií). Medián přežívání štěpů byl 7,4 roku a přežívání štěpů i jedinců po třech letech od TxL bylo ve všech skupinách obdobné (kolem 79 %).

LITERATURA

1. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine (comment). *N Engl J Med* 1997;334:1202–1207.
2. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85–93.
3. Cibeira MT, Santhorawala V, Seldin DC, et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long term results in a series of 421 patients. *Blood* 2011;118:4346–4352.
4. Leung N, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Severity of baseline proteinuria predicts renal response in immunoglobulin light chain-associated amyloidosis after autologous stem cell transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:440–444.
5. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124:2325–2332.